非侵入性脑刺激对孤独症谱系障碍的系统评价及网状 Meta 分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0675

李玲玲[1]，黄海量[1*]，于莹[2]，贾雨琦[1]，刘志遥[1]，石鑫[1]，王方琪[1]，刘鑫玥[3]

1.250355，山东省济南市，山东中医药大学康复医学院；

2.250355，山东省济南市，山东中医药大学中医药创新研究院；

3.050010，河北省石家庄市，河北师范大学体育学院

*通讯作者：黄海量，教授，硕士生导师，E-mail: 60120006@sdutcm.edu.cn

【摘要】 背景 既往研究表明，非侵入性脑刺激(NIBS)改善孤独症谱系障碍(ASD)的疗效不一，且缺乏不同 NIBS 的疗效比较。**目的** 系统评价 NIBS 对 ASD 的康复疗效，并比较两种不同 NIBS 的疗效差异。**方法** 在国内外数据库检索 NIBS 改善 ASD 的随机对照试验，检索时间均从各数据库建库至 2021 年 12 月。对纳入文献进行偏倚风险评估后，采用 RevMan 5.3 和 R 4.0.2 软件进行统计分析。**结果** 最终纳入 22 篇文献，共 661 例患者。Meta 分析结果表明，NIBS 可降低 ASD 患者孤独症行为检查量表(ABC)评分(MD=-8.80, 95%CI -10.98~-6.62, P<0.05)、儿童孤独症评定量表(CARS)评分(MD=-2.93, 95%CI -3.63~-2.24, P<0.05)、自闭症治疗评估表(ATEC)评分(MD=-9.13, 95%CI -12.79~-5.47, P<0.05)、焦虑自评量表(SAS)评分(MD=-7.20, 95%CI -10.55~-3.85, P<0.05)、抑郁自评量表(SDS)评分(MD=-8.89, 95%CI -13.21~-4.57, P<0.05)和失匹配负波潜伏期(MD=-5.97, 95%CI -9.42~-2.53, P<0.05)，提高孤独症谱系障碍患者发育商(DQ)评分(MD=5.22, 95%CI 3.41~7.04, P<0.05)和失匹配负波幅值(MD=1.54, 95%CI 0.57~2.51, P<0.05)。网状 Meta 分析结果表明，两种不同 NIBS 对 ASD 患者 ABC 评分影响的最佳概率排序：经颅直流电刺激(tDCS) (P=0.93)＞重复经颅磁刺激(rTMS) (P=0.06)。**结论** 现有证据表明，NIBS 能在一定程度上改善 ASD，且 tDCS 优于 rTMS。

【关键词】 非侵入性脑刺激；孤独症谱系障碍；系统评价；网状 Meta 分析

Effect of Non-invasive Brain Stimulation for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis

LI Lingling[1], HUANG Hailiang[1], YU Ying[2], JIA Yuqi[1], LIU Zhiyao[1], SHI Xin[1], WANG Fangqi[1], LIU Xinyue[3]

1.College of Rehabilitation Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250355, China;

2.Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250355, China;

3.College of Physical Education, Hebei Normal University, Shijiazhaung, Hebei 050010, China

Correspondence to *HUANG Hailiang*, Professor, Master tutor, E-mail: 60120006@sdutcm.edu.cn

【Abstract】Background Previous studies have shown that the effect of non-invasive brain stimulation (NIBS) for autism spectrum disorder (ASD) is different, and there is a lack of comparison of the efficacy of different NIBS. **Objective** To systematically evaluate the effect of NIBS for ASD, and compare the curative effects of two different NIBS. **Methods** Randomized controlled trials about the effect of NIBS for autism spectrum disorder were retrieved from domestic and foreign databases, from inception to December 2021. After assessing the risk of bias of the included studies, the statistical analysis was performed using RevMan 5.3 and R 4.0.2 software. **Results** Ultimately, 22 studies involving 661 patients were included. Meta-analysis showed that NIBS could reduce autism behavior checklist (ABC) score (MD=-8.80, 95%CI -10.98~-6.62,

基金项目：1.山东省高等学校科研发展计划项目(J18KB130)；2.山东省名老中医药专家刘昭纯传承工作室建设项目(鲁卫中发展字〔2018〕1 号)；3.山东省中医药科技发展计划项目(2017-018)；4.山东省重点研发计划(2016CYJS08A01-6)；5.山东中医药大学首批科研创新优秀团队项目(220316)。

$P<0.05$), childhood autism rating scale (CARS) score (MD=-2.93, 95%CI -3.63~-2.24, $P<0.05$), autism treatment evaluation checklist (ATEC) score (MD=-9.13, 95%CI -12.79~-5.47, $P<0.05$), self-rating anxiety scale (SAS) score (MD=-7.20, 95%CI -10.55~-3.85, $P<0.05$), self-rating depression scale (SDS) score (MD=-8.89, 95%CI -13.21~-4.57, $P<0.05$) and mismatch negative latentperiod (MD=-5.97, 95%CI -9.42~-2.53, $P<0.05$), and increase development quotient (DQ) score (MD=5.22, 95%CI 3.41~7.04, $P<0.05$) and mismatch negative amplitude (MD=1.54, 95%CI 0.57~2.51, $P<0.05$). Network meta-analysis showed that the best probabilistic ranking of the effects of two different NIBS on the pain score is transcranial direct current stimulation (tDCS) (P=0.93)＞repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (P=0.06). **Conclusion** Existing evidence showed that NIBS could improve autism spectrum disorder, and that tDCS is better than rTMS.

【Key words】 non-invasive brain stimulation; autism spectrum disorder; network meta-analysis; systematic review

美国精神疾病诊断与统计手册第 5 版(diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-V)将孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)定义为：交互性社交交流和社交互动的持续损害以及存在受限的、重复的行为、兴趣或活动模式，属神经发育障碍范畴[1, 2]。据报道，近些年 ASD 患病率稳步上升[3]，2021 年美国疾病控制与预防中心统计 0~8 岁儿童患病率达 1/44[4]，发达国家人口流行率约为 1.5%[5]，给个人、家庭和社会带来巨大负担。现阶段，ASD 的治疗方法主要包括抗精神病药、抗抑郁药、兴奋剂和行为疗法等[6]，然而患者恢复程度不一，效果亦十分有限。

非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)主要通过电场或磁场调节大脑皮质兴奋性，具备无创性、易操作、副作用少等优势[7]，临床应用前景十分广泛。其中，重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是 NIBS 最为常用的两种方法[8]。rTMS 和 tDCS 略有不同[9]，rTMS 按照固定频率连续发放多个脉冲刺激，利用磁场作用于大脑皮层产生感应电流来改变皮层神经细胞的动作电位，从而影响脑内代谢和神经活动[10]。其通过频率的选择达到兴奋或抑制的作用，即高频增强皮质的兴奋性，易化局部神经细胞，低频则降低皮质的兴奋性，抑制局部神经细胞的活动[11]。而 tDCS 是一种利用持续性低强度直流电刺激大脑皮层，调节神经细胞跨膜电位，导致其发生去极化或超极化，进而改变神经可塑性和皮质兴奋性的物理刺激技术[12]。其通过电极的位置不同而达到兴奋或抑制的作用，阳极置于患侧，细胞静息膜电位去极化，增加刺激部位神经元兴奋性，阴极刺激则引起神经元膜电位超极化，降低皮层兴奋性[13]。

既往研究表明，与对照组相比，NIBS 能改善 ASD[14]，但也有研究显示，经 NIBS 干预后无明显治疗作用[15]。目前，虽已有一些研究探讨 NIBS 对 ASD 的康复疗效，但大部分研究是 NIBS 与伪刺激的双臂研究，不同 NIBS 之间的对照研究甚少，故缺乏不同 NIBS 的疗效比较。由于目前尚无循证依据，这让临床康复工作者在 NIBS 中难以抉择。因此，本文将通过循证医学的方法，系统评价 NIBS 对 ASD 的康复疗效，比较不同 NIBS 对 ASD 患者的疗效差异，为 NIBS 在 ASD 疾病康复中的应用提供理论依据。

本研究已在 PROSPERO 国际系统评价注册平台注册(No.CRD42021283409)。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Scopus、Web of Science、中国知网、万方、维普和中国生物医学文献数据库，搜集所有 NIBS 改善 ASD 的随机对照试验，并通过阅读相关综述及其参考文献等其他途径进行文献补充。按照医学 Mesh 词结合自由词的方

式灵活检索各数据库，检索时间均从各数据库建库至 2021 年 12 月。

以 PubMed 数据库为例，具体检索策略为#1 "autism spectrum disorder"[MeSH] OR autism spectrum disorders OR autism OR autistic disorder OR autistic spectrum disorder OR autistic spectrum disorders OR disorder, autistic spectrum

#2 "transcranial direct current stimulation"[Mesh] OR "transcranial magnetic stimulation"[Mesh] OR repetitive transcranial magnetic stimulation OR repetitive transcranial magnetic OR transcranial direct current OR noninvasive brain stimulation OR noninvasive brain stimulation OR transcranial electrical stimulation OR rTMS OR tDCS OR TMS OR NIBS

#3 "randomized controlled trial"[MeSH] OR random OR random allocation OR RCT OR RCTs

#4 #1 and #2 and #3。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准：①研究类型：NIBS 改善 ASD 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)，限中英文文献；②研究对象：明确诊断为 ASD 患者，符合美国精神疾病诊断与统计手册第 5 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V)的诊断标准[2][16]；③干预措施：NIBS(包括 tDCS 和 rTMS)；④结局指标：主要结局指标：孤独症行为检查量表 ABC(autism behavior checklist, ABC)、儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS)、自闭症治疗评估表(autism treatment evaluation checklist, ATEC)；次要结局指标：发育商(development quotient, DQ)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、失匹配负波(mismatch negative, MMN)的潜伏期和幅值。

排除标准：①自身前后对照、队列研究、病例对照研究及横断面研究等非随机对照试验；②基线无可比性或未报道基线情况的文献；③设计不严谨或统计方法不恰当的文献；④数据不完整、与作者联系后无法获取原始数据及全文的文献；⑤非中英文文献；⑥无相应结局指标的文献；⑦诊断标准、干预时间及干预方案不明确的文献；⑧重复发表的文献；⑨会议摘要、动物实验、试验方案、专家经验总结、病例报告、Meta 分析及综述性文献等。

1.3 文献筛选与数据提取

由 2 名研究员独立筛选文献和提取数据资料，并交叉核对。若产生分歧，则与第三者讨论处理。提取的数据资料包括纳入文献的第一作者、发表年份、患者年龄、样本量、干预周期、干预方案、结局指标、不良反应、随访数据及质量评价信息等。

1.4 偏倚风险评估

由 2 名研究员按照 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 对纳入研究进行偏倚风险评估，主要包括 6 个方面：①选择偏倚(分组序列是否随机产生、是否隐蔽分配方案)；②实施偏倚(是否对研究者、受试者施盲)；③测量偏倚(研究结局是否盲法评价)；④随访偏倚(结局数据是否完整)；⑤报告偏倚(是否选择性报告研究结果)；⑥是否存在其他偏倚。按照“低风险”、“高风险”和“不清楚”三种情况评价偏倚风险[17]。

1.5 统计学分析

采用 RevMan5.3 软件进行传统 Meta 分析：①异质性检验：若 $P\geq0.1$ 且 $I^2\leq50\%$，纳入各研究间不存在显著异质性，则用固定效应模型；若 $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$，各研究间存在显著异质性，则用随机效应模型。当异质性较高时，采用亚组分析、敏感性分析等方法探讨异质性的来源。②计算效应量：纳入研究的结局指标均为连续性变量，采用加权均数差(mean difference, MD)为效应值，并计算 95%置信区间(confidence interval, CI)，检验水准 α=0.05[18]。

采用 R 软件绘制两种不同 NIBS 疗效比较的网络关系图，并用基于马尔可夫链-蒙特卡洛拟合一致性模型进行网状 Meta 分析及最佳概率排序来比较两种不同 NIBS 的疗效差异。初始值设为 0.5，步长为 10，迭代次数为 50000 次，前 20000 次用于退火以消除初始值的影响，后 30000 次用于抽样，通过 Bandwidth 值评估收敛性，Bandwidth 值越接近 0，提示收

敛性越好，一致性模型分析的结果越可靠[19]。

2 结果

2.1 文献检索结果与基本特征

通过检索国内外数据库共得到 534 篇文献，经 EndNote X9 剔除重复后得到 273 篇文献。经逐层筛选，最终纳入 22 篇文献[15,20-40]，包括 4 篇英文文献[15,20-22]和 18 篇中文文献[21-38]。文献筛选流程见图 1。纳入文献的基本信息见表 1。

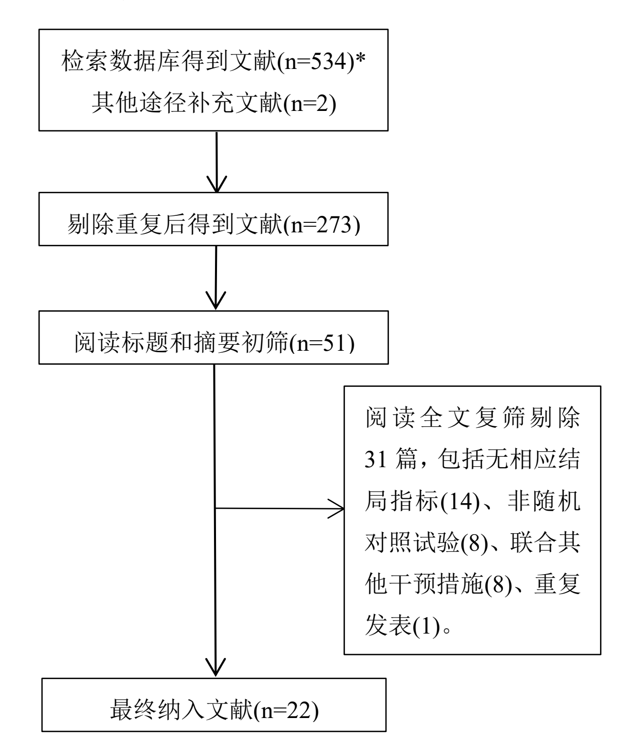


图 1 文献筛选流程

Figure 1 The literature screening process

注：*中国知网(n=96)、万方(n=108)、维普(n=72)、CBM(n= 58)、PubMed(n=49)、Web of Science(n=36)、Embase(n=16)、Cochrane Library(n=80)、Scopus(n=19)。

表 1 纳入文献的基本信息

Table 1 The basic characteristics of the included studies

纳入研究	国家	研究设计	例数 E/C	年龄(岁) E/C	干预措施	干预周期	结局指标
Amatachaya 2014[20]	泰国	随机交叉对照	20	6.42±1.1	tDCS，1mA，20min，阳极电极放置在 F3 上以定位左背外侧前额叶皮层(DLPFC)，阴极电极放置在阳极对侧的右肩上	1 天的基线评估，连续 5 天阳极或假 tDCS，1 周评估，4 周洗脱期，另 1 天的基线评估，共 8 周	CARS、ATEC
Amatachaya 2015[21]	泰国	随机交叉对照	20		tDCS，1mA，20min，阳极电极放置在 F3 上以定位左背外侧前额叶皮层(DLPFC)，阴极电极放置在阳极对侧的右肩上	1 周阳极或假 tDCS，1 周评估和洗脱期，交换后再 1 周评估，共 3 周	ATEC
Hadoush 2020[22]	约旦	随机平行对照	25/25	7.6±2.2/8.0±2.8	tDCS，1mA，20min，双侧阳极 tDCS 刺激(左右前额叶和运动区)	5 次/周，共 2 周	ATEC
Qiu	中国	随机	22/	4.35±1.23/	tDCS，1mA，20min，阳极电极放	5 次/周，共 3 周	ABC、CARS

2021[15]		平行对照	21	4.34±1.24	置在 F3 上以定位左背外侧前额叶皮层(DLPFC)，阴极电极放置在阳极对侧的右肩上		
田蓉 2020[23]	中国	随机平行对照	17/14	8.12±2.09/7.64±2.34	tDCS，1.5mA，20min，阳极电极放置在左背外侧前额叶皮层(DLPFC)，阴极电极放置在对侧眼眶上	3 次/周，共 4 周	ABC、MMN
孙长城 2021[24]	中国	随机平行对照	19/16	8.06±1.98/7.50±2.22	tDCS，1.5mA，20min，阳极电极放置在左背外侧前额叶皮层(DLPFC)，阴极电极放置在对侧眼眶上	3 次/周，共 4 周	ABC、MMN
李新剑 2016[25]	中国	随机平行对照	27/26	3.69±0.83/3.53±0.81	rTMS，高频，治疗强度依据患儿个体运动诱发电位强度的 100%，刺激左侧大脑 Broca 区	20min/次/d，10 d 为 1 个疗程，疗程间隔 10 d，连续 6 个疗程，共 4 月	ABC 、CARS、DQ
吴野 2016[26]	中国	随机平行对照	25/23	4.14±1.25/4.28±1.19	rTMS，高频，治疗强度依据患儿个体运动诱发电位强度的 100%，刺激左侧背外侧前额叶(F3)	10 d 为 1 个疗程，疗程间隔 10 d，连续 6 个疗程，共 4 月	ABC 、CARS、DQ
李梦青 2018[27]	中国	随机平行对照	15/15	5.00±0.85/4.93±0.80	rTMS，1Hz，90%运动阈值，400 个脉冲，刺激背外侧前额叶皮层	每周 5 次，共 12 周，前 6 周刺激左侧背外侧前额叶皮层，随后 6 周刺激右侧背外侧前额叶皮层	ABC
刘静 2018[28]	中国	随机平行对照	38/38	5.5±1.3/5.4±1.5	rTMS，高频	20min/次/d，10 d 为 1 个疗程，间隔 10 d，连续 5 个疗程	ABC
邢晓曼 2018[29]	中国	随机平行对照	60/60	4.25±1.02/4.32±1.12	rTMS，高频，治疗强度依据患儿个体运动诱发电位强度的 100%，刺激左侧大脑 Broca 区	20min/次/d，10 d 为 1 个疗程，间隔 10 d，连续 6 个疗程，共 4 月	ABC、DQ、
仇爱珍 2019[30]	中国	随机平行对照	49/48	5.24±1.19/5.35±1.23	rTMS，1Hz，90%运动阈值，400 个脉冲，刺激背外侧前额叶皮层	每周 5 次，4 周为 1 个疗程，间接 2d，连续 6 个疗程(前 2 个疗程刺激右侧背外侧前额叶皮层，中间 2 个疗程刺激左侧背外侧前额叶皮层，最后 2 个疗程刺激双侧背外侧前额叶皮层)	ABC、CARS
李平甘 2019[31]	中国	随机平行对照	25/25	4.6±3.3	rTMS，低频，刺激左侧大脑 Broca 区	20min/次/d，10 d 为 1 个疗程，间隔 10 d，连续 5 个疗程，共 3 月	CARS
刘爱民 2019[32]	中国	随机平行对照	20/20	3.50±0.20/3.45±0.25	rTMS，超低频	30 min/次/d，首先每日一次，连续治疗 10 日；接着调整为每周 2 次，连续治疗 2 周，接着调整为每周 1 次，连续治疗 3 周	CARS、DQ

董宠凯 2020[33]	中国	随机平行对照	30/30	3.90±1.14/3.59±1.06	rTMS，1Hz，90%阈值强度，400 个磁脉冲，刺激背外侧前额叶皮层	120min/次/d，6d/周，共 12 周，前 6 周刺激左侧背外侧前额叶皮层，随后 6 周刺激右侧背外侧前额叶皮层	ABC、CARS
李琳 2020[34]	中国	随机平行对照	45/45	4.51±1.19/4.36±1.25	rTMS，高频，治疗强度则根据患儿的运功诱发电位强度	20min/次/d，10 d 为 1 个疗程，间隔 10 d，连续 5 个疗程	ABC
任莉 2020[35]	中国	随机平行对照	40/40	4.1±1.2/4.3±1.1	rTMS，高频，运动诱发电位强度的 100%，左侧大脑 Broca 区	20min/次/d，10 d 为 1 个疗程，间隔 10 d，连续 6 个疗程，共 4 月	ABC、CARS、DQ
苏静 2020[36]	中国	随机平行对照	20/20	3.92±0.53/3.81±0.47	rTMS，10Hz，90%静息运动阈值，1200 个磁脉冲，刺激左额叶背外侧皮质区	20min/次/d，10 d 为 1 个疗程，间隔 10 d，连续 5 个疗程，共 3 月	ABC、CARS
田方 2020[37]	中国	随机平行对照	46/46	4.2±0.5/4.4±0.5	rTMS，5Hz，100%运动阈值，刺激双侧运动皮层区	20min/次/d，2 周围 1 个疗程，间隔 10d，共 6 月	ABC
陈琳 2021[38]	中国	随机平行对照	20/20	5.26±1.21/5.34±1.24	rTMS，1Hz，90%阈值强度，400 个磁脉冲，刺激背外侧前额叶皮层	每周 5 次，共 6 月	ABC、CARS
杜中秀 2021[39]	中国	随机平行对照	44/44	4.72±1.03/4.68±1.01	rTMS，1Hz，90%阈值强度，刺激双侧背外侧前额叶 F3 区和 F4 区	连续治疗 20d	ABC、CARS、SAS、SDS
魏伦伦 2021[40]	中国	随机平行对照	45/45	4.60±1.12/4.98±1.18	rTMS，1Hz，90%阈值强度，刺激双侧背外侧前额叶 F3/F4 区	1 次/d，连续治疗 20 d	ABC、CARS、SAS、SDS

2.2 文献质量评价与偏倚风险评估

纳入的 22 篇文献[15,20-40]均提及随机分组，但 4 篇[25,28,31-32]未提及具体的随机方法。4 篇文献[15,20-22]对研究者或受试者施盲，8 篇[15,20-22,26-27,30,33]对结果测量者施盲。纳入文献偏倚风险评估见图 2。

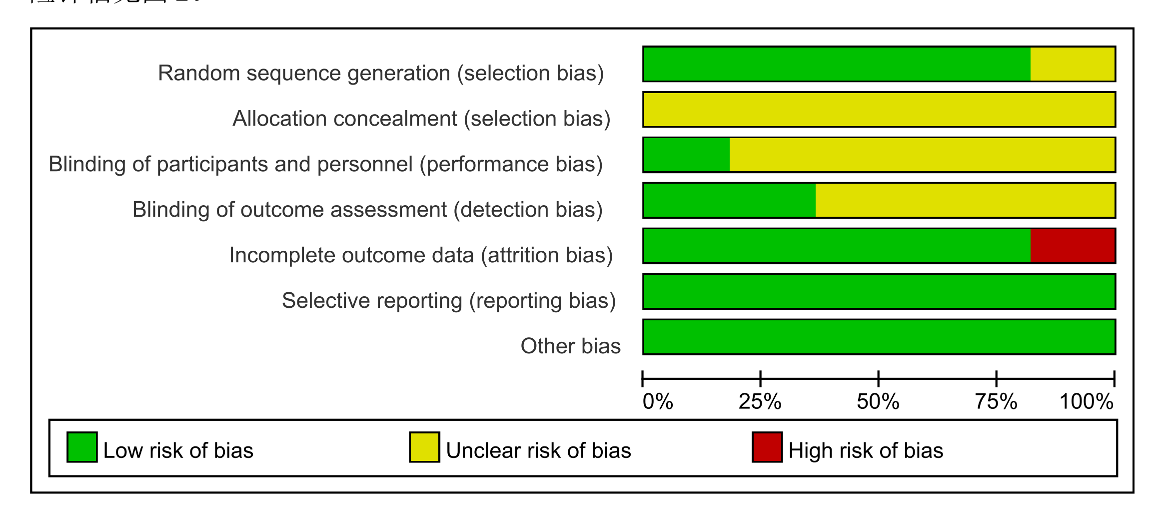


图 2　偏倚风险评估

Figure 2 The risks of bias assessment

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 ABC

17 项 RCT[15, 23-30, 33-40]报道了 ABC 评分，试验组 553 例，对照组 539 例。Meta 分析结果显示，rTMS 和 tDCS 试验组 ABC 评分均低于对照组(MD=-8.28, 95%CI -10.46~-6.09, *P*<0.05)、(MD=-15.98, 95%CI -27.52~-4.43, *P*<0.05)，合并效应量显示，NIBS 试验组 ABC 评分低于对照组(MD=-8.80, 95%CI -10.98~-6.62, *P*<0.05)。见图 3。

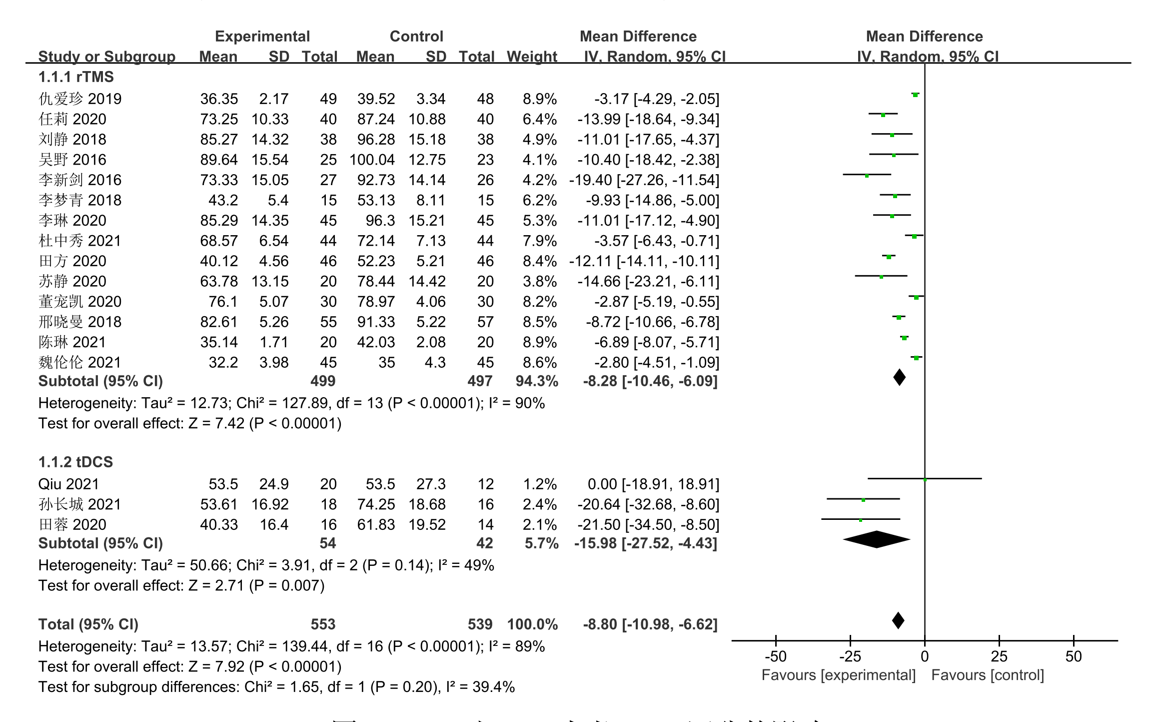


图 3 NIBS 对 ASD 患者 ABC 评分的影响

Figure 3 Effect of NIBS on the ABC score of patients with ASD

2.3.2 CARS

13 项 RCT[15, 20, 25-26, 30-33, 35-36, 38-40]报道了 CARS 评分，试验组 385 例，对照组 373 例。Meta 分析结果显示，rTMS 试验组 CARS 低于对照组(MD=-3.24, 95%CI -3.81~-2.67, *P*<0.05)，而 tDCS 试验组 CARS 评分与对照组相比无统计学意义(MD=-1.17, 95%CI -4.20~1.87, *P*＞0.05)，但大部分黑色菱形块落在试验组，即有降低 CARS 评分的趋势。合并效应量显示，NIBS 试验组 CARS 评分低于对照组(MD=-2.93, 95%CI -3.63~-2.24, *P*<0.05)。见图 4。

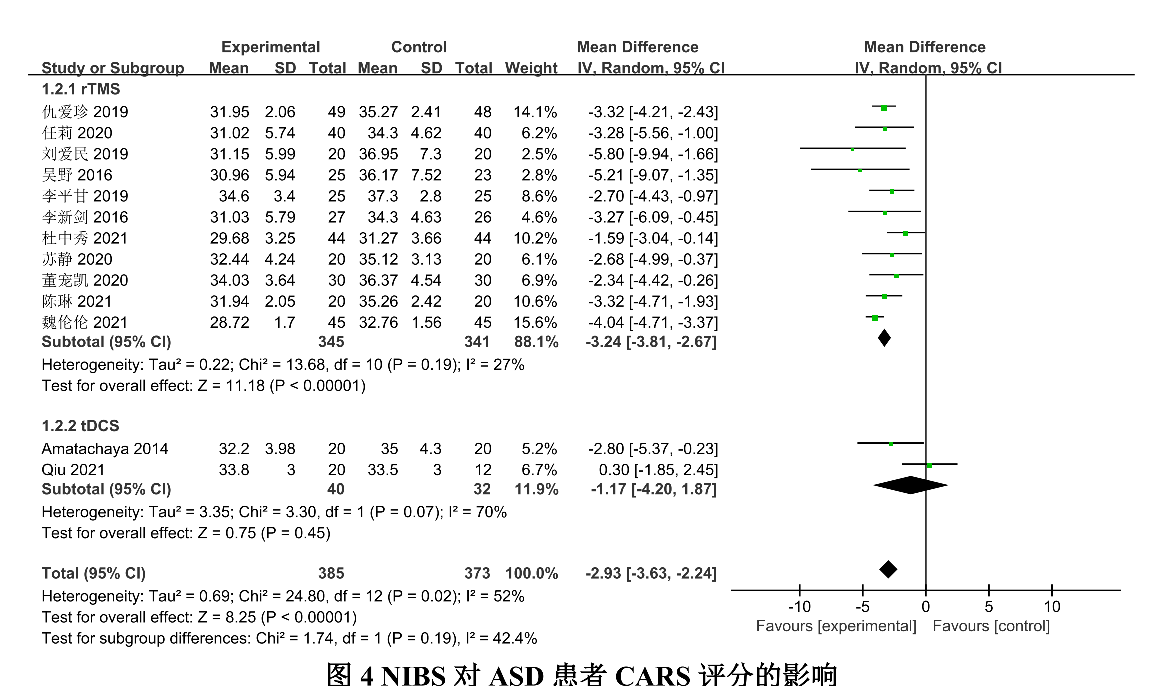


图 4 NIBS 对 ASD 患者 CARS 评分的影响

Figure 4 Effect of NIBS on the CARS score of patients with ASD

2.3.3 ATEC

3 项 RCT[20-22]报道了抑郁评分，试验组 62 例，对照组 61 例。Meta 分析结果显示，NIBS 试验组 ATEC 评分低于对照组(MD=-9.13, 95%CI -12.79~-5.47, P<0.05)。见图 5。

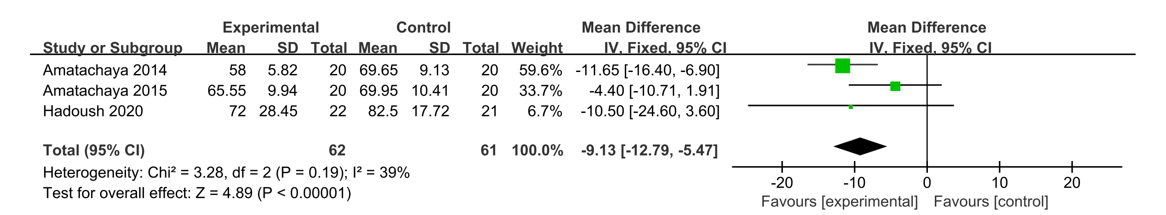


图 5 NIBS 对 ASD 患者 ATEC 评分的影响

Figure 5 Effect of NIBS on the ATEC score of patients with ASD

2.3.4 DQ

5 项 RCT[25-26, 29, 32, 35]报道了抑郁评分，试验组 167 例，对照组 166 例。Meta 分析结果显示，NIBS 试验组 DQ 评分高于对照组(MD=5.22, 95%CI 3.41~7.04, P<0.05)。见图 6。

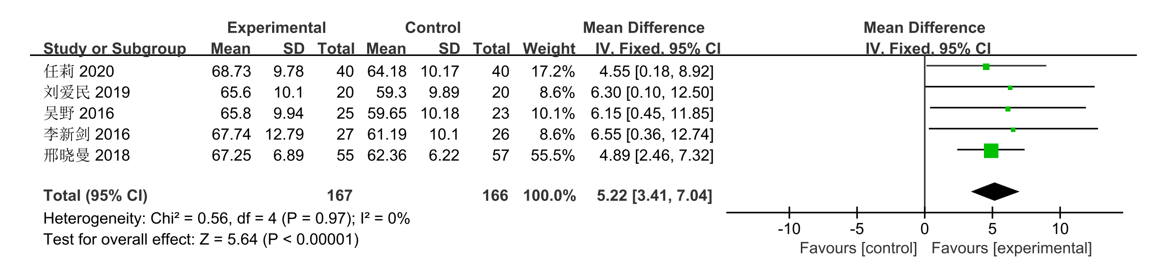


图 6 NIBS 对 ASD 患者 DQ 评分的影响

Figure 6 Effect of NIBS on the DQ score of patients with ASD

2.3.5 SAS

2 项 RCT[39-40]报道了 SAS 评分，试验组 89 例，对照组 89 例。Meta 分析结果显示，NIBS 试验组 SAS 评分低于对照组(MD=-7.20, 95%CI -10.55~-3.85, P<0.05)。见图 7。

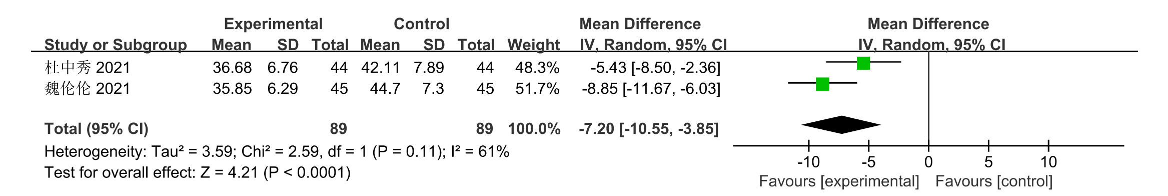


图 7 NIBS 对 ASD 患者 SAS 评分的影响

Figure 7 Effect of NIBS on SAS scores of patients with ASD

2.3.6 SDS

2 项 RCT[39-40]报道了 SDS 评分，试验组 89 例，对照组 89 例。Meta 分析结果显示，NIBS 试验组 SDS 评分低于对照组(MD=-8.89, 95%CI -13.21~-4.57, P<0.05)。见图 8。

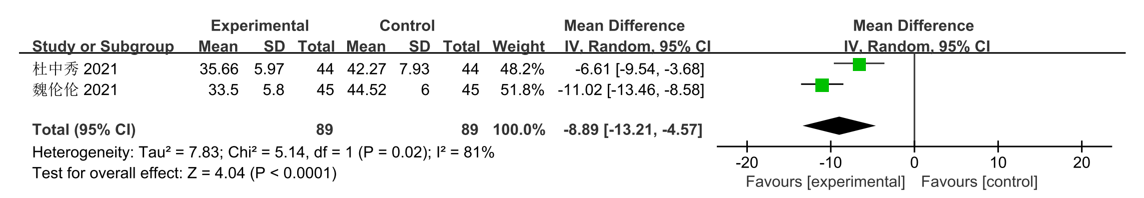


图 8 NIBS 对 ASD 患者 SDS 评分的影响

Figure 8 Effect of NIBS on the SDS score of patients with ASD

2.3.7 MMN 潜伏期

2 项 RCT[23-24]报道了 MMN 潜伏期，试验组 34 例，对照组 30 例。Meta 分析结果显示，NIBS 试验组失匹配负波潜伏期短于对照组(MD=-5.97, 95%CI -9.42~-2.53, P<0.05)。见图 9。

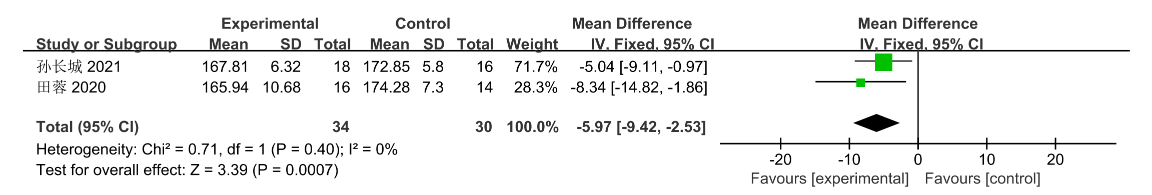


图 9 NIBS 对 ASD 患者 MMN 潜伏期的影响

Figure 9 Effect of NIBS on the incubation period of MMN of patients with ASD

2.3.8 MMN 幅值

2 项 RCT[23-24]报道了 MMN 幅值，试验组 34 例，对照组 30 例。Meta 分析结果显示，NIBS 试验组失匹配负波幅值高于对照组(MD=1.54, 95%CI 0.57~2.51, P<0.05)。见图 10。

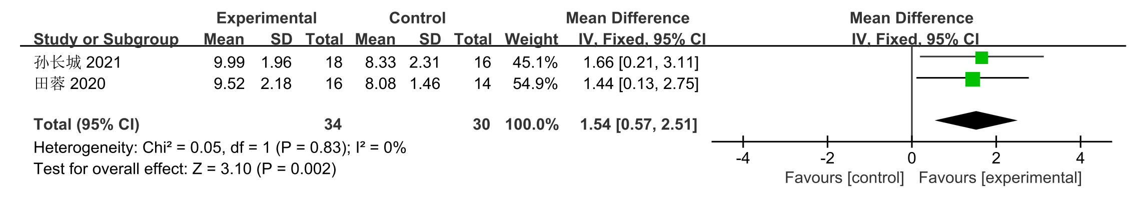


图 10 NIBS 对 ASD 患者 MMN 幅值的影响

Figure 10 Effect of NIBS on the amplitude of MMN of patients with ASD

2.4 网状 Meta 分析结果

2.4.1 证据网络

以 ABC 评分为指标，纳入 22 项 RCT[15, 20-40]中有 16 篇文献[25-40]干预措施为 rTMS，4 篇文献[15,20,23-24]干预措施为 tDCS。不同 NIBS 疗效比较的网络关系见图 11，各小球之间的连线代表两者之间有直接比较的 RCT，灰色线条的宽窄代表 RCT 数目的多少。

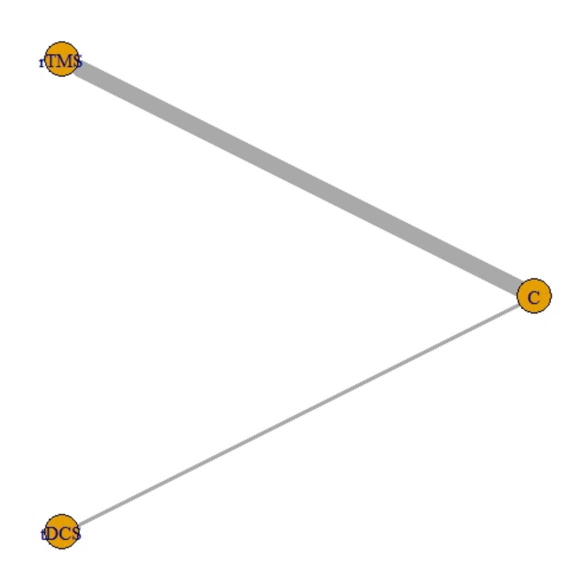


图 11 不同 NIBS 疗效比较的网络关系

Figure 11 The network relationship of efficacy comparison of different NIBS

注：rTMS：经颅磁刺激组；tDCS：经颅直流电刺激组；C：对照组。

2.4.2 一致性检验

本研究中各项干预措施间未形成闭合环，无需进行一致性检验。

2.4.3 收敛性诊断

对纳入文献进行收敛性诊断(图 12)，Bandwidth 值接近 0，提示收敛性较好。

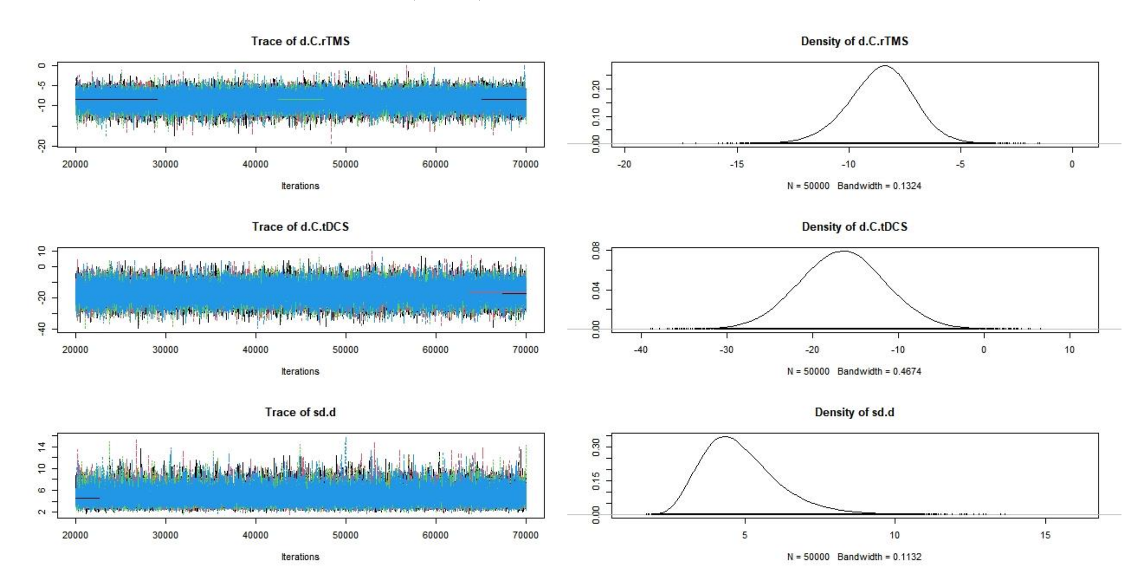


图 12 轨迹密度图

Figure 12 Trace density plot

2.4.4 概率排序

网状 Meta 分析最佳概率排序如图 13 所示，ABC 评分负向计分的指标以 Rank N 为概率排序最佳，Rank N 数值越大越好。两种不同 NIBS 对 ABC 评分影响的最佳概率排序：tDCS(*P*=0.93)＞rTMS(*P*=0.06)。

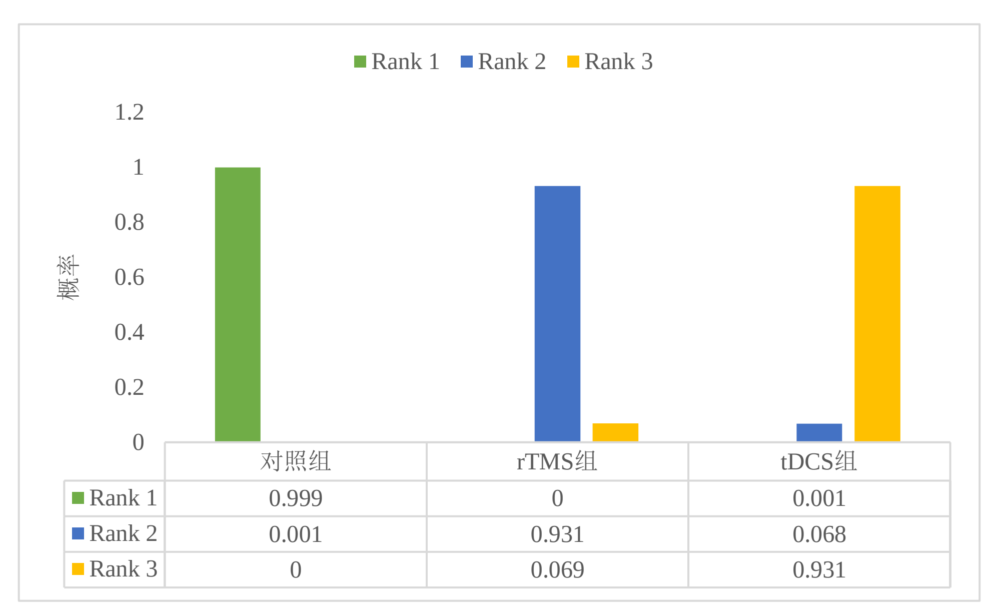


图 13 不同 NIBS 对 ASD 患者 ABC 评分影响的概率排序

Figure 13 Probability ranking of effects of different NIBS on ABC scores of patients with ASD

2.5 不良反应

纳入文献无相关不良反应的报道。

2.6 发表偏倚

以主要结局指标 ABC 评分为指标对纳入文献进行发表偏倚检测，倒漏斗图见图 14。倒漏斗图无明显不对称，但不排除存在发表偏倚的可能性。

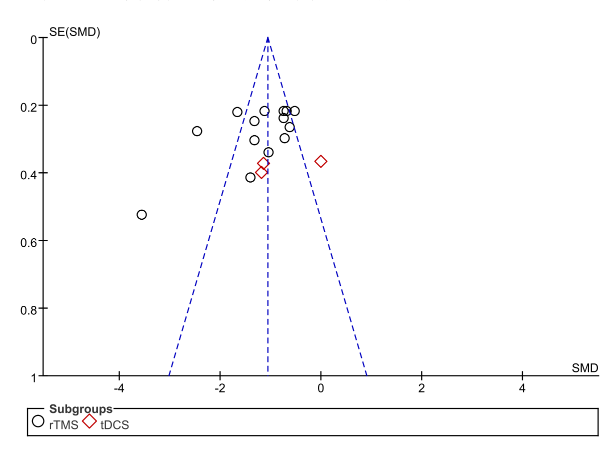


图 14 以 ABC 评分为结局指标的倒漏斗图

Figure 14 Funnel plot based on ABC score

3 讨论

NIBS 作为一种新兴神经调控技术，已有文章综述了其改善 ASD 的临床应用价值[41]，本文是从循证医学的角度客观评价了 NIBS 对 ASD 的康复疗效并比较了两种不同 NIBS 的疗效差异。

研究显示，患有广泛性发育障碍(如 ASD)的患者的执行功能常受损[42]。执行功能包括一系列涉及计划、工作记忆、注意力、解决问题、言语推理和心理灵活性的心理过程，与背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)的激活高度相关[43]。荟萃分析[44]也表明，ASD 与 DLPFC 结构和功能改变密切相关。纳入文献中 NIBS 刺激部位多以为 DLPFC 主，其通过自上而下的任务相关信息处理的调制发挥其控制影响，在认知控制过程中发挥着重要

作用[45]。Enticott 等研究显示，在双侧 DLPFC 经 rTMS 干预可减少社交相关障碍和社交相关焦虑。此外，DLPFC 也是参与运动计划、组织和调节/抑制的最高皮层区域，并与其他区域，如眶额叶皮层、丘脑、部分基底节(特别是背侧尾状核)等区域密切相关[43]。这种功能和联系也将 DLPFC 与行为异常联系起来，例如限制性和重复性行为、超敏反应(过度反应)和对各种刺激的反应迟钝(反应不足)[15]。因此，DLPFC 也被视为治疗 ASD 的主要目标脑区。李新剑和任莉等[25, 29, 31, 35]刺激部位则为大脑 Broca 区，经 rTMS 干预后，患者语言、躯体运动和社会交往等得到明显改善，与本研究结果一致。

ASD 患者限制性和重复性行为的严重程度常与焦虑、抑郁严重程度密切相关[46-47]。本研究显示，经 rTMS 干预后，患者焦虑和抑郁症状均有所减轻，这与 Avirame 等[48]等研究结果一致。但仅两篇文献报道了 SAS 和 SDS 评分数量较少，未来有待进一步研究。此外本研究尚不能确定患者焦虑和抑郁症状减轻与 ASD 核心症状改善之间的因果关系，这或将成为今后研究的切入点。目前认为，MMN 的潜伏期代表听感觉通路的功能状态，幅值与皮质的状态密切相关[49]。本研究显示，经 rTMS 干预后，可有效缩短 MMN 潜伏期和提高 MMN 幅值。孙长城等研究显示[24]，MMN 潜伏期的变化和 ABC 量表的改善呈线性相关，可在一定程度上反应 ASD 患者的行为能力，未来有望成为一种客观定量化的评估手段。

网状 Meta 分析结果显示，NIBS 改善 ASD，tDCS 优于 rTMS。两种技术均可通过改变皮层兴奋性对 ASD 产生类似影响，但其机制不同，tDCS 导致受刺激区域超极化或去极化产生微弱的持续电流，而 rTMS 通过长时程增强和抑制机制诱导突触强化效能的变化产生接近阈值强度的脉冲[50]。也就是说，与 rTMS 相比，tDCS 可能产生更长时间的皮质功能调节作用而诱导更广泛和持久的治疗效应。据报道，rTMS 有诱发癫痫发作的风险[51]，而 tDCS 不良反应多为暂时性头晕、头疼等[52]。白海萍等[53]认为，tDCS 安全性与耐受性要优于 rTMS，更加适用于低龄儿童。

刺激频率、强度和治疗次数是影响 rTMS 治疗效果的重要因素，同样，tDCS 也受电流强度和电极大小的影响。纳入文献中，rTMS 以 1~10Hz，90%~100%静息运动阈值为主，tDCS 电流以 1~1.5mA，20min 为主。现阶段对具体的治疗参数，例如治疗频率、电流大小、刺激部位以及如何延长治疗效果的持续时间等众说纷纭。本研究尚不能确定干预周期及累计干预时间与 ASD 改善的关系。未来，需要更大规模和多中心的试验来全面评估 NIBS 在 ASD 临床管理中的作用，并结合功能性磁共振成像和功能性近红外成像技术以探讨 NIBS 作用机制。

本研究存在一定潜在偏倚。目前 NIBS 改善 ASD 的 RCT 相对较少，本次纳入文献数量较少；纳入文献皆为中英文发表，也缺乏相关灰色文献，可能存在文献选择性偏倚；纳入文献样本量较小；部分文献未描述具体的随机方法、分配隐藏和盲法；纳入文献均未报道随访情况，缺乏 NIBS 对 ASD 长期效应的观察；患者的基线水平、干预周期、病情轻重程度均可能影响研究结果。

综上所述，现有证据表明，NIBS 能在一定程度上改善 ASD，tDCS 要优于 rTMS，但明确的结论仍需开展更多大样本量、多中心、双盲的高质量 RCT 来探讨 NIBS 对 ASD 的疗效及其作用机制。此外，NIBS 治疗 ASD 期间无明显不良反应，值得临床推广和应用。

作者贡献：李玲玲负责文章的构思与设计，并撰写论文；黄海量负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责；于莹、刘鑫玥负责论文的修订；贾雨琦、刘志遥负责相关文献筛选与提取；石鑫、王方琪进行数据处理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] LORD C, ELSABBAGH M, BAIRD G, et al. Autism spectrum disorder [J]. Lancet, 2018, 392(10146): 508-520. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.

[2] HUA R, WEI M P, ZHANG C.The complex genetics in autism spectrum disorders[J]. Science

China (Life Sciences), 2015, 58(10): 933-945. DOI: 10.1007/s11427-015-4893-5.
[3] XU G, STRATHEARN L, LIU B, et al. Corrected prevalence of autism spectrum disorder among US children and adolescents [J]. JAMA, 2018, 319(5): 505. DOI: 10.1001/jama.2018.0001.
[4] MAENNER M J, SHAW K A, BAKIAN A V, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 yars - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2018 [J]. MMWR Surveill Summ, 2021, 70(11): 1-16. DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
[5] LYALL K, CROEN L, DANIELS J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders [J]. Annu Rev Public Health, 2017, 38: 81-102. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044318
[6] LOTUFO DENUCCI B, SILVA DE LIMA L, FERREIRA LIMA MOTA I, et al. Current knowledge, challenges, new perspectives of the study, and treatments of autism spectrum disorder [J]. Reprod Toxicol, 2021, 106: 82-93. DOI: 10.1016/j.reprotox.2021.10.010.
[7] BANDEIRA I D, LINS-SILVA D H, BAROUH J L, et al. Neuroplasticity and non-invasive brain stimulation in the developing brain [J]. Prog Brain Res, 2021, 264: 57-89. DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.04.003.
[8] PADBERG F, BULUBAS L, MIZUTANI-TIEBEL Y, et al. The intervention, the patient and the illness - personalizing non-invasive brain stimulation in psychiatry [J]. Exp Neurol, 2021, 341: 113713. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113713.
[9] LI L L, HUANG H L, JIA Y Q, et al. Systematic review and network meta-Analysis of noninvasive brain stimulation on dysphagia after stroke [J]. Neural Plast, 2021, 2021: 3831472. DOI: 10.1155/2021/3831472.
[10] MINZENBERG M J, YOON J H. Transcranial magnetic stimulation: a clinical primer for nonexperts [J]. J Psychiatr Pract, 2020, 26(5): 423-428. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000490.
[11] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
[12] GODINHO M M, JUNQUEIRA D R, CASTRO M L, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016 [J]. Brain Stimul, 2017, 10(5): 983-985. DOI: 10.1016/j.brs.2017.07.001.
[13] LEFAUCHEUR J P, ANTAL A, AYACHE S S, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(1): 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
[14] GóMEZ L, VIDAL B, MARAGOTO C, et al. Non-invasive brain stimulation for children with autism spectrum disorders: a short-term outcome study [J]. Behav Sci, 2017, 7(3): 63. DOI: 10.3390/bs7030063.
[15] QIU J J, KONG X J, LI J H, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the left dorsal lateral prefrontal cortex in children with autism spectrum disorder (ASD) [J]. Neural Plast, 2021, 2021: 6627507. DOI: 10.1155/2021/6627507.
[16] 邹小兵,邓红珠.美国精神疾病诊断分类手册第 5 版"孤独症谱系障碍诊断标准"解读[J].中国实用儿科杂志, 2013, 28(08): 561-563.
[17] STERNE J A C, SAVOVIĆ J, PAGE M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2019, 366: l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898.
[18] 李玲玲，于莹，贾雨琦，等. 脑机接口对脑卒中后上肢运动功能效果的 Meta 分析 [J].

中国康复理论与实践, 2021,27(07):765-773. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2021.07.005.
[19] 易跃雄, 张蔚, 刘小媛, 等. 网状 Meta 分析图形结果解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(01): 103-109. DOI: 10.7507/1672-2531.20140263.
[20] AMATACHAYA A, AUVICHAYAPAT N, PATJANASOONTORN N, et al. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial [J]. Behav Neurol, 2014, 2014: 173073. DOI: 10.1155/2014/173073.
[21] Amatachaya A, Jensen M P, Patjanasoontorn N, et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial[J]. Behav Neurol. 2015, 2015: 928631. DOI: 10.1155/2015/928631.
[22] Hadoush H, Nazzal M, Almasri N A, et al. Therapeutic effects of bilateral anodal transcranial direct current stimulation on prefrontal and motor cortical areas in children with autism spectrum disorders: a pilot study[J]. Autism Res. 2020, 13(5): 828-836. DOI: 10.1002/aur.2290.
[23] 田蓉. 基于事件相关电位探究经颅直流电刺激对自闭症儿童的神经调控效应 [D]. 天津体育学院, 2020.
[24] 孙长城, 王春方, 田蓉, 等. 基于失匹配负波的经颅直流电刺激治疗自闭症儿童的疗效观察 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(08): 729-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.08.014.
[25] 李新剑, 仇爱珍, 金鑫, 等. 高频重复经颅磁模式刺激 Broca 区联合康复训练对孤独症谱系障碍患儿的治疗作用 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(18): 113-116.
[26] 吴野, 李新剑, 金鑫, 等. 高频经颅磁刺激背外侧前额叶联合康复训练对孤独症谱系障碍儿童的治疗作用 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(27): 119-122.
[27] 李梦青, 姜志梅, 李雪梅, 等. rTMS 结合脑电生物反馈对孤独症谱系障碍儿童刻板行为的疗效 [J]. 中国康复, 2018, 33(02): 114-117. DOI: 10.3870/zgkf.2018.02.007.
[28]刘静. 经颅重复高频磁刺激结合康复训练用于治疗小儿孤独症谱系障碍的价值探析 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(15): 32-34. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2018.15.013.
[29] 邢晓曼. 高频 rTMS 刺激 Broca 区配合康复训练治疗 ASD 患儿疗效及对儿童行为、心理发育的影响 [J]. 中国疗养医学, 2018, 27(07): 721-723. DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2018.07.018.
[30] 仇爱珍, 刘晓鸣, 杨忠秀, 等. 重复经颅磁刺激联合综合康复训练对自闭症患儿心理及生活质量的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(18): 2843-2847. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.18.033.
[31] 李平甘, 吴若豪, 刘木金, 等. 低频重复经颅磁刺激对孤独症儿童语言障碍的研究 [J]. 大医生, 2019, 4(10): 7-9.
[32] 刘爱民. 超低频经颅磁刺激联合康复训练对孤独症谱系障碍儿童的应用价值分析 [J]. 心理月刊, 2019, 14(04): 132. DOI: 10.19738/j.cnki.psy.2019.04.114.
[33] 董宠凯, 张继华, 高丙南, 等. 重复经颅磁刺激治疗 2～6 岁孤独症儿童疗效分析 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(03): 209-211. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2020.03.007.
[34] 李琳. 经颅重复高频磁刺激联合康复训练治疗小儿孤独症谱系障碍效果及安全性分析 [J]. 反射疗法与康复医学, 2020, 29(1): 8-12. DOI: 10.19589/j.cnki.issn2096-7950.2020.01.008.
[35] 任莉, 李霞. 重复经颅磁刺激治疗儿童孤独症的效果 [J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(02): 322-332.
[36] 苏静, 曾坤山, 柯艳梅, 等. 经颅重复高频磁刺激联合康复训练治疗小儿孤独症谱系障碍临床观察 [J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(05): 51-53.
[37] 田方. 重复经颅磁刺激联合综合康复训练对自闭症患儿心理及生活质量的影响 [J]. 中

医学报, 2020, (S01): 197-198
[38] 陈琳. 重复经颅磁刺激联合综合康复训练对孤独症患儿的孤独症行为与认知功能的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(06): 122-124.
[39] 杜中秀. 重复经颅磁刺激对儿童孤独症谱系障碍的效果及对其心理情绪的影响 [J]. 养生保健指南, 2021, (37): 40-41.
[40] 魏伦伦. 重复经颅磁刺激对儿童孤独症谱系障碍的效果及对其心理情绪的影响 [J]. 心理月刊, 2021, 16(03): 40-43.
[41] 蔡佳莹, 姜志梅. 非侵入性脑刺激技术在孤独症谱系障碍干预中的应用 [J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36(06): 757-760. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2021.06.024.
[42] CRAIG F, MARGARI F, LEGROTTAGLIE A R, et al. A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12: 1191-1202. DOI: 10.2147/NDT.S104620.
[43] HUANG Y T, ZHANG B L, CAO J, et al. Potential locations for noninvasive brain stimulation in treating autism spectrum disorders-a functional connectivity study [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 388. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00388.
[44] LUKITO S, NORMAN L, CARLISI C, et al. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder [J]. Psychol Med, 2020;50(6): 894-919. DOI: 10.1017/S0033291720000574.
[45]CIESLIK E C, ZILLES K, CASPERS S, et al. Is there "one" DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation [J]. Cereb Cortex, 2013, 23(11): 2677-2689. DOI: 10.1093/cercor/bhs256.
[46] BARIBEAU D A, VIGOD S, PULLENAYEGUM E, et al. Repetitive behavior severity as an early indicator of risk for elevated anxiety symptoms in autism spectrum disorder [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2020, 59(7): 890-899.e3. DOI: 10.1016/j.jaac.2019.08.478.
[47] ESSE WILSON J, QUINN D K, WILSON J K, et al. Transcranial direct current stimulation to the right temporoparietal junction for social functioning in autism spectrum disorder: a case report [J]. J ECT, 2018, 34(1): e10-e13. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000445.
[48] AVIRAME K, STEHBERG J, TODDER D. Enhanced cognition and emotional recognition, and reduced obsessive compulsive symptoms in two adults with high-functioning autism as a result of deep transcranial magnetic stimulation (dTMS): a case report [J]. Neurocase, 2017, 23(3-4): 187-192. DOI: 10.1080/13554794.2017.1361451.
[49] CHEN T C, HSIEH M H, LIN Y T, et al. Mismatch negativity to different deviant changes in autism spectrum disorders: a meta-analysis [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(3): 766-777. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.10.031.
[50] FREGNI F, BOGGIO P S, LIMA M C, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury [J]. Pain, 2006, 122(1-2): 197-209. DOI: 10.1016/j.pain.2006.02.023.
[51] NYFFELER T, MüRI R. Comment on: safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research, by Rossi et al. (2009) [J]. Clin Neurophysiol, 2010, 121(6): 980. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.04.001.
[52] NITSCHE M A, LIEBETANZ D, ANTAL A, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects [J]. Suppl Clin Neurophysiol, 2003, 56: 255-276. DOI: 10.1016/s1567-424x(09)70230-2.

[53] 白海萍, 袁媛. 无创神经脑刺激在儿童心理障碍治疗中的应用 [J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(04): 397-400. DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-1257.